

file in CBI comp if no interest  
in water

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 03/082833 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
C07D 249/08, 401/06, A61K 31/4196

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES03/00126

(22) Fecha de presentación internacional:  
18 de Marzo de 2003 (18.03.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P200200740 27 de Marzo de 2002 (27.03.2002) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo  
US): CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGA-  
CIONES CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/Serrano, 117,  
28006 MADRID (ES). UNIVERSIDAD REY JUAN  
CARLOS [ES/ES]; Campus de Móstoles, C/Tulipán, S/n.  
Edificio de Gestión, 28933 Móstoles (MADRID) (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):  
JAGEROVIC, Nadine [FR/ES]; INSTO. QUÍMICA  
MÉDICA, CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGA-  
CIONES CIENTÍFICAS, C/JUAN DE LA CIERVA,  
3, 28006 MADRID (ES). GOYA LAZA, María, Pi-  
lar [ES/ES]; INSTO. QUÍMICA MÉDICA, CONSEJO  
SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS,  
C/JUAN DE LA CIERVA, 3, 28006 MADRID (ES).  
HERNÁNDEZ FOLGADO, Laura [ES/ES]; INSTO.  
QUÍMICA MÉDICA, CONSEJO SUPERIOR DE INVE-  
STIGACIONES CIENTÍFICAS, C/JUAN DE LA CIERVA,  
3, 28006 MADRID (ES). ALCORTA OSORO, Ivon,  
José [ES/ES]; INSTO. QUÍMICA MÉDICA, CONSEJO  
SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS,  
C/JUAN DE LA CIERVA, 3, 28006 MADRID (ES).

MARTIN FONTELLES, María, Isabel [ES/ES]; UNI-  
VERSIDAD REY JUAN CARLOS, Campus de Móstoles,  
C/Tulipán, S/n. Edificio de Gestión, 28933 Móstoles  
(MADRID) (ES). SUARDIAZ GARCÍA, Margarita,  
Linarejos [ES/ES]; UNIVERSIDAD REY JUAN CAR-  
LOS, Campus de Móstoles, C/Tulipán, S/n. Edificio de  
Gestión, 28933 Móstoles (MADRID) (ES). DANNERT,  
María, Teresa [DE/ES]; UNIVERSIDAD REY JUAN  
CARLOS, Campus de Móstoles, C/Tulipán, S/n. Edificio  
de Gestión, 28933 Móstoles (MADRID) (ES).

(74) Mandatario: REPRESA SÁNCHEZ, Domingo;  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS, OFICINA DE TRANSFERENCIA DE  
TECNOLOGÍA, C/Serrano, 113, 28006 MADRID (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,  
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- con reivindicaciones modificadas

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES WITH CANNABINOID PROPERTIES

(54) Título: DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOL CON PROPIEDADES CANNABINOIDES.

(57) Abstract: The invention relates to novel triazole derivatives with cannabinoid properties and, more specifically, 1,2,4-triazole derivatives with cannabinoid properties. Owing to the antagonistic nature of the inventive compounds, the main therapeutic applications thereof include: appetite suppression, reduction in dyskinesia caused by L-dopa in Parkinson's sufferers, treatment of acute schizophrenia and improvement in memory and cognitive dysfunctions associated with Alzheimer's disease.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazol con propiedades cannabinoides, en concreto derivados de 1,2,4-triazol con propiedades cannabinoides. Las aplicaciones terapéuticas principales de los compuestos según la invención y debido a su naturaleza antagonista, entre otros, son la supresión del apetito, la reducción de disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de esquizofrenia aguda y una mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

BEST AVAILABLE COPY

En la bibliografía se han descrito derivados de 1,2,4-triazol con actividad biológica; por ejemplo, la patente US2002006947 que reivindica 1-aril-1,2,4-triazoles como anticonvulsiantes y bloqueadores de canales de sodio, o el documento US6329528 que describe el procedimiento de síntesis de nuevos insecticidas derivados de 1,2,4-triazol, o bien el documento WO9831675 que reivindica derivados de 1,2,4-triazol que poseen propiedades antifúngicas.

Sin embargo, nunca se había descrito las propiedades cannabinoides de los derivados de 1,2,4-triazol objeto de la presente invención y más concretamente la naturaleza antagonista de los mismos.

Se han descrito respectivamente por L. Czollner y col. en Arch. Pharm. (Wienheim), 1990, 323 225-227 y por H.J. Shine y col. en Tetrahedron Letters, 1985, 56551, los procedimientos de obtención de los compuestos 1,5-bis(4-clorofenil)-3-etil-1H-1,2,4-triazol y 1-bencil-3-fenil-5-etil-1H-1,2,4-triazol, objeto de la patente, sin ningún dato de actividad cannabinoide.

## DESCRIPCION DE LA INVENCION

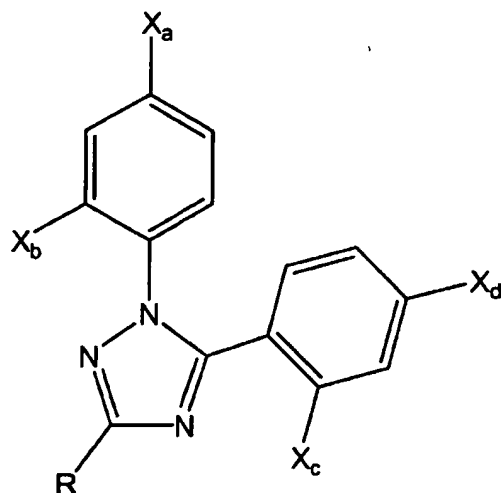
Derivados de 1,2,4-triazol con propiedades cannabinoides.

Se ha encontrado, por primera vez, nuevos triazoles que presentan propiedades cannabinoides.

En la presente descripción, se designa por "propiedades cannabinoides" la actividad en tejidos aislados clásicamente utilizados para evaluar agonistas y antagonistas cannabinoides.

La presente invención tiene por OBJETO los compuestos de fórmula A:

4

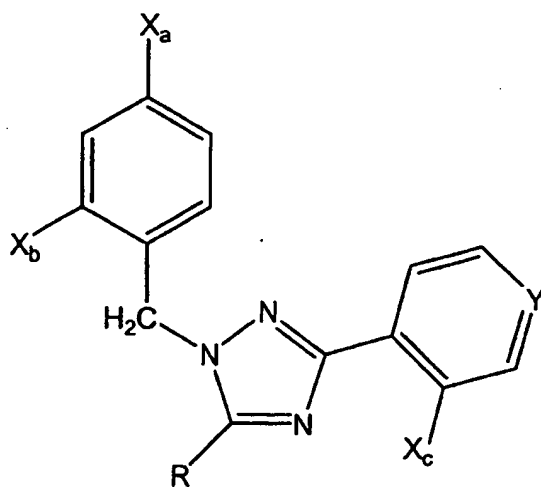


Serie I

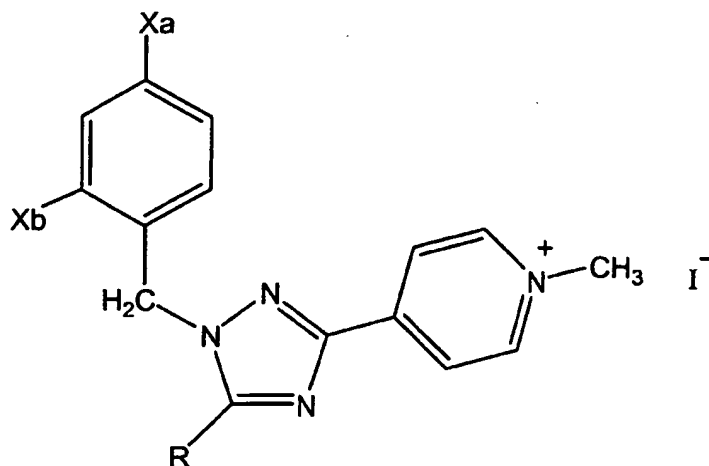
en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- 5      -  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $X_c$ ,  $X_d$  son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

así como los compuestos de la serie II de fórmula:



Serie II



#### Serie IV

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- 5 -  $X_a$ ,  $X_b$  son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

La PREPARACIÓN y OBTENCIÓN de los compuestos de la serie I se pueden realizar según el esquema de reacción descrito en la figura 1.

- La ruta sintética descrita en la figura 1 se lleva a cabo según un procedimiento sintético desarrollado por L. Czollner y col., Arch. Pharm. (Wienheim), 1990, 323 225-227. A excepción del triazol de la serie I, en lo cual R es etilo,  $X_a$  y  $X_c$  son cloros y  $X_b$  y  $X_d$  son hidrógenos cuya obtención fue descrita por L. Czollner, es la primera vez que se describe la preparación de los triazoles de la serie I de la presente invención. Las benzamidas de partida son productos comerciales. Se pueden utilizar como reactivos de
- 15 la primera etapa por ejemplo el anhídrido propiónico ( $R = CH_2CH_3$ ) o el anhídrido heptanoico ( $R = (CH_2)_5CH_3$ ) ambos comerciales. Los reactivos que se pueden emplear en la segunda etapa son por ejemplo, la 4-clorofenil- ( $X_a = Cl$ ,  $X_b = H$ ) y 2,4-diclorofenilhidrazina ( $X_a = Cl$ ,  $X_b = Cl$ ), las dos están comercializadas en forma de hidroclouros.

- 20 Para preparar y obtener los compuestos de las series II y III se puede seguir la ruta sintética recogida en el figura 2.

Br. J. Pharmacol., 2000, 129 645-652). En ambos tejidos existen receptores cannabinoides (CB1) similares a los que se encuentran en el sistema nervioso central, y el estímulo de estos receptores reduce la fuerza de las contracciones inducidas por estimulación eléctrica. Los antagonistas cannabinoides son capaces de bloquear de forma selectiva este efecto (R.G. Pertwee y col, Eur. J. Pharmacol., 1996, 315 195-201; R.G. Pertwee y col, Br. J. Pharmacol., 1992, 105 980-984; R.G. Pertwee y col, Eur. J. Pharmacol., 1996, 296 169-172; R.G. Pertwee y col, Br. J. Pharmacol., 1997, 121 1716-1720; A. A. Izzo y col, Br. J. Pharmacol., 1998, 124 1363-1368).

Con el fin de evaluar la potencia y efectividad de los nuevos compuestos se han comparado sus efectos con los de un agonista (WIN 55,212-2) y un antagonista (AM 251) bien caracterizados (L. Basilico y col, Eur. J. Pharmacol., 1999, 376: 265-271, A.A. Coutts y R.G Pertwee, Br. J. Pharmacol., 1997, 121 1557-1566; R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem., 1999, 6 635-664; A. C. Howlett y col, Mol. Pharmacol., 1988, 33 297-302).

#### 15 Ensayos en íleon de cobayo:

A las concentraciones ( $10^{-8}$  M a  $2,4 \times 10^{-6}$  M) ensayadas el compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I de la presente invención, no modifica significativamente la contracción inducida por estimulación eléctrica en el íleon de cobayo. El agonista utilizado como patrón WIN 55,212-2 ( $5 \times 10^{-10}$  a  $3.6 \times 10^{-8}$  M) provocó una inhibición dosis dependiente de la fuerza de las contracciones, siendo la inhibición máxima alcanzada del  $39.2 \pm 8.3$  % de la fuerza de la contracción inicial. Se muestra en la Figura 3 el efecto de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I.

En presencia del compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I de la presente invención, el efecto de WIN 55,212-2 fue completamente bloqueado incluso incrementando las concentraciones del agonista ( $10^{-6}$  M). La inhibición de la respuesta contractil inducida por WIN 55,212-2 fue del 40% en tejidos control y de 11% en tejidos incubados con el compuesto ejemplo de la serie I.

El antagonista utilizado como control fue el AM 251. En presencia de este antagonista el efecto de WIN 55,212-2 fue también bloqueado lo que confirma que el efecto está mediado por receptores CB1.

De las otras series se han realizados ensayos farmacológicos en ileón de cobayo y en conducto deferente de ráton con, por ejemplo, 1-(4-clorobencil)-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol, un compuesto de la serie II de la presente invención, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol, un compuesto de la serie III  
5 de la presente invención, ioduro de 4-(1-bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridinio, un compuesto de la serie IV de la presente invención. Estos compuestos, ejemplos de las series II, III y IV, presentan actividad cannabinoide.

Gracias a sus propiedades cannabinoideas, los compuestos según la invención pueden utilizarse como principios activos de medicamentos destinados al tratamiento de  
10 trastornos en los que están implicados los receptores cannabinoideas.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo para el tratamiento, la prevención o la mejora del glaucoma, del asma bronquial y bronquitis crónica, de las alergias tales como la dermatitis de contacto o la conjuntivitis alérgica, de la artritis, del dolor, de las enfermedades asociadas a los transplantes de órganos, de  
15 los desórdenes motores asociados al síndrome de Tourette, a la enfermedad de Parkinson o al corea de Huntingdon, de los gliomas malignos, de la esclerosis múltiple, de la emesis asociada a quimioterapia anticancerosa, del apetito.

Las aplicaciones terapéuticas principales de los compuestos según la invención y debido a su naturaleza antagonista son la supresión del apetito, la reducción de  
20 disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de esquizofrenia aguda y una mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

Además, los compuestos de la presente invención como antagonistas de receptor CB1 pueden utilizarse como herramientas farmacológicas para la caracterización  
25 farmacológica del receptor y la confirmación de actividades de agonistas.

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>cc: ácido sulfúrico concentrado

mg: miligramo

ml: mililitro

NaOAc: acetato sódico

5 NaOMe: metilato sódico

P.f.: punto de fusión

Preparaciones:

10 **Ejemplo 1.- Preparación y obtención de 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol**

**A) N-Etanoil-4-clorobenzamida**

15 A una suspensión de 1,00 g de 4-clorobenzamida en 40 ml de tolueno seco, se le añaden 1,32 ml de anhídrido propanoico y 0,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 14 h. La disolución oscura resultante es tratada con carbono activo y filtrada sobre celita. Tras la evaporación del disolvente a vacío, el sólido obtenido es lavado con H<sub>2</sub>O, y recrystalizado de etanol. Se obtiene 451 mg de producto esperado. P.f. = 141-145° C (P.f. (etanol) = 163-165° C según L. Czollner y col., Arch. Pharm. (Wienheim), 1990, 323 225-227).

**B) 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol**

20 A una disolución de 300 mg de compuesto obtenido en la etapa A anterior en 10 ml de ácido acético glacial se añade 0,24 ml de fenilhidrazina y 153 mg de NaOAc. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 22 h. El disolvente se elimina y el residuo obtenido se disuelve en diclorometano y se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente. El bruto se purifica mediante  
25 cromatografía flash de gel de sílice (hexano: AcOEt 2:1). Se obtienen 45 mg de producto deseado. P.f. = 75-79° C. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 284. Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>) % hallado (% calculado) C: 67,59 (67,72); H: 5,21 (4,97); N: 15,08 (14,81).

B) *1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol*

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 1, a partir de 1,00 g de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 595 mg de 2,4-diclorofenilhidrazina, y 433 mg de NaOAc con un tiempo de reacción de 26 h. El bruto se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se obtiene 84 mg de producto deseado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 442. Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>) % hallado (% calculado) C: 54,50 (54,20); H: 4,60 (4,32); N: 9,19 (9,48).

**Ejemplo 5.- Preparación y obtención de *1-Bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol***

10 A) *5-Fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

A una disolución de 857 mg de hidrocloreuro de benzamidina monohidratado en 30 ml de etanol seco se añaden 375 mg de metóxido sódico disuelto en 10 ml de etanol seco. La suspensión se agita durante 1 h. Después de este tiempo, el sólido formado se filtra sobre celita. A la fase líquida se le añaden 581 mg de octanoil hidrazida y la mezcla se agita a reflujo durante 46 h. Tras enfriar la mezcla de reacción se elimina el disolvente a vacío. El bruto obtenido se disuelve en diclorometano y se lava con H<sub>2</sub>O (3x20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina *in vacuo*. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 3:1). Se obtienen 667 mg de compuesto deseado. P.f. (sal de oxalato)= 129-132° C. (P.f. (sal de oxalato) = 125-127° C según J. E. Francis y col., Tetrahedron Lett., 1987, 28 5133-5136.

B) *1-Bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

A una disolución de 100 mg de compuesto obtenido en la etapa A anterior en 3 ml de NaOH aq. al 40 % y 7 ml de tolueno se añaden 6 mg de (Bu)<sub>4</sub>NBr y 703 mg de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a 80-90° C. Transcurrido este tiempo, se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae de diclorometano (3x25 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 12 mg de *1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 402. Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>) % hallado (% calculado) C: 69,42 (69,12); H: 7,79 (7,67); N: 8,24 (8,64).

**Ejemplo 8.- Preparación y obtención de *1-Bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol***

**A) Hidrocloruro de 4-clorobenzamidinio**

A una suspensión de 10,0 g de 4-clorobenzonitrilo en 75 ml de etanol seco se añade 393 mg de NaOMe. La suspensión se agita bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 48 h. Transcurrido este tiempo se añaden 3,9 g de cloruro amónico y la agitación se mantiene 24 h. más. Después de la filtración de la fase líquida ésta se lleva a sequedad. El sólido blanco obtenido se lava con Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 4,34 g. de producto deseado. P.f. = 246-247° C (P.f. (etanol) = 236-240° C según R. A. Moss y col., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107 1743-2748).

**B) *5-(4-Clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol***

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa A del Ejemplo 5, a partir de 1,00 g de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 375 mg de NaOAc, y 549 mg de octanoil hidrazida. Se obtienen 392 mg de compuesto deseado. P.f. = 108-111° C. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 278.

**C) *1-Bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol***

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 80 mg de compuesto obtenido en la etapa B anterior, y 34 µl de bromuro de bencilo, con un tiempo de reacción de 20 min. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 94 mg de *1-bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol*. P.f. = 47-50° C. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 368. Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>) % hallado (% calculado) C: 72,02 (71,82); H: 6,89 (7,12); N: 11,24 (11,42).

y

- se obtienen 9 mg de *1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 368.

**Ejemplo 11.- Preparación y obtención de 4-(1-Bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina****A) Hidrocloruro de 4-amidinopiridinio**

A una suspensión de 2,50 g de 4-cianopiridina en 30 ml de etanol seco se añaden  
5 130 mg de NaOMe. La suspensión se agita bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 48 h. Transcurrido este tiempo se añaden 1,28 g de cloruro amónico y la agitación se mantiene 24 h más. Después de la filtración, el filtrado se lleva a sequedad, y el residuo sólido se lava con Et<sub>2</sub>O. Se obtienen 3,30 g de producto deseado. P.f. = 248-249° C. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 122.

**10 B) 4-(3-Heptil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina**

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa A del Ejemplo 5, a partir de 2,00 g de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 918 mg de NaOAc, y 1,35 g de octanoil hidrazida. Se obtienen 459 mg de compuesto deseado. P.f. = 109-112° C. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 278. Anal. (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>) % hallado (%  
15 calculado) C: 68,71 (68,82); H: 8,36 (8,25); N: 22,78 (22,93).

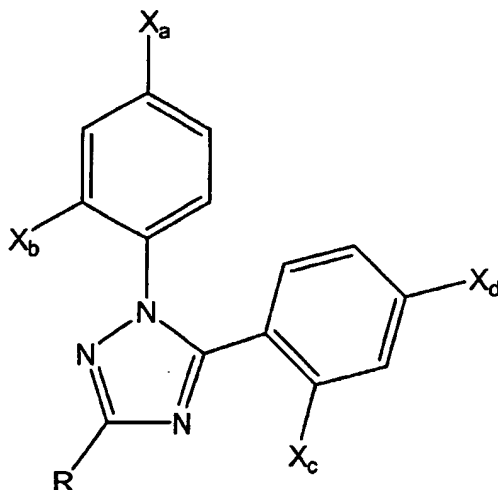
**C) 4-(1-Bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina**

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 150 mg de compuesto obtenido en la etapa B anterior, y 57 µl de cloruro de 2,4-diclorobencilo con un tiempo de reacción de 5 h. Se cromatografía  
20 el residuo sobre sílica gel (diclorometano). Se obtienen 166 mg de compuesto deseado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 335. Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>) % hallado (% calculado) C: 75,71 (75,41); H: 7,79 (7,84); N: 16,54 (16,75).

**Ejemplo 12.- Preparación y obtención de Yoduro de 4-(1-Bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridinio**

25 A una disolución de 15 mg de compuesto obtenido en la etapa C del Ejemplo 11 en 4 ml de diclorometano se añade yoduro de metilo en exceso, y la mezcla se agita durante 16 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina a vacío, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash (diclorometano: metanol 9:1). Se obtienen 14 mg de compuesto deseado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z: 349. Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>) %  
30 hallado (% calculado) C: 55,42 (55,47); H: 6,30 (6,14); N: 11,57 (11,76).

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie I):



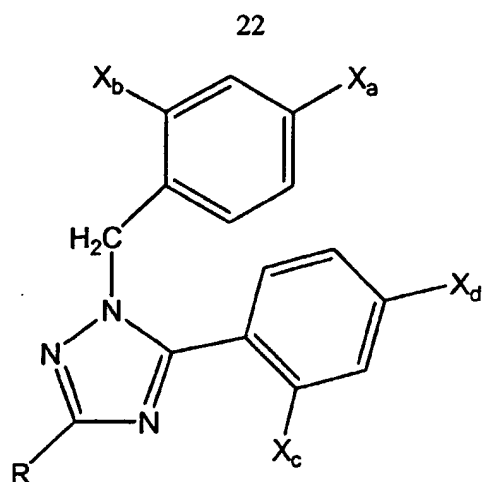
Serie I

5 en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- X<sub>a</sub>, X<sub>b</sub>, X<sub>c</sub>, X<sub>d</sub> son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

3. Compuestos según la reivindicación 2, que son:

- 10 - 1,5-difenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-etil-1H-1,2,4-triazol
- 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol
- 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
- 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
- 15 - 1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol.



### Serie III

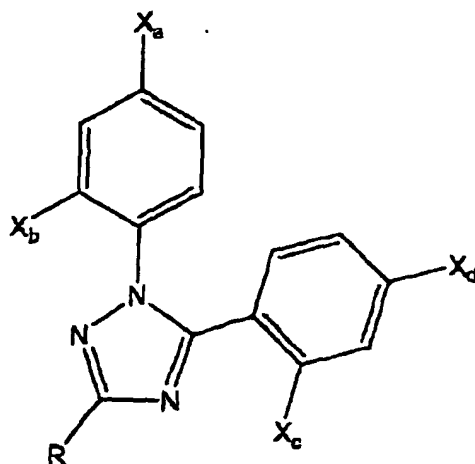
en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
  - X<sub>a</sub>, X<sub>b</sub>, X<sub>c</sub>, X<sub>d</sub> son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente
- 5 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

7. Compuestos según la reivindicación 6, que son:

- 1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1-(4-clorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 10 - 1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol

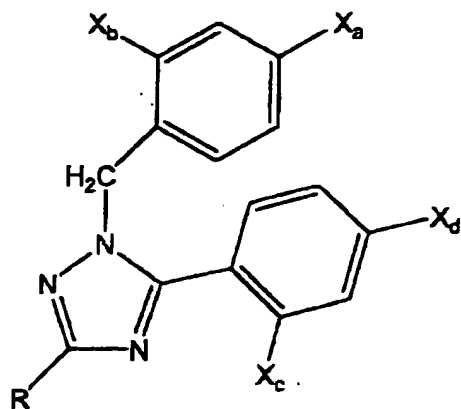
11. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el desarrollo de herramientas farmacológicas para la caracterización farmacológica de receptores y confirmación de actividades agonistas.



Serie I

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- 5 -  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $X_c$ ,  $X_d$  son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la excepción del compuesto en el cual R representa etilo y  $X_a$  y  $X_d$  son átomos de cloro y  $X_b$  y  $X_c$  son átomos de hidrógeno y del compuesto en el cual R representa etilo y  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $X_c$ ,  $X_d$  son átomos de hidrógeno.
- 10 3. Compuestos según la reivindicación 2, que son:
  - 1,5-difenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
  - 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol
  - 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
  - 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
- 15 - 1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol.
- 4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie II):



### Serie III

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
  - X<sub>a</sub>, X<sub>b</sub>, X<sub>c</sub>, X<sub>d</sub> son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente
  - 5 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.
7. Compuestos según la reivindicación 6, que son:
- 1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
  - 1-(4-clorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
  - 1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
  - 10 - 1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
  - 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
  - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie IV):

prevención o la mejora del glaucoma, asma bronquial, bronquitis crónica, alergias tales como la dermatitis de contacto o la conjuntivitis alérgica, artritis, dolor, enfermedades asociadas a los trasplantes de órganos, desórdenes motores asociados al síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson, corea de Huntingdon, gliomas malignos, 5 esclerosis múltiple, emesis asociada a quimioterapia anticancerosa, trastornos del apetito, esquizofrenia aguda y mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

2/5

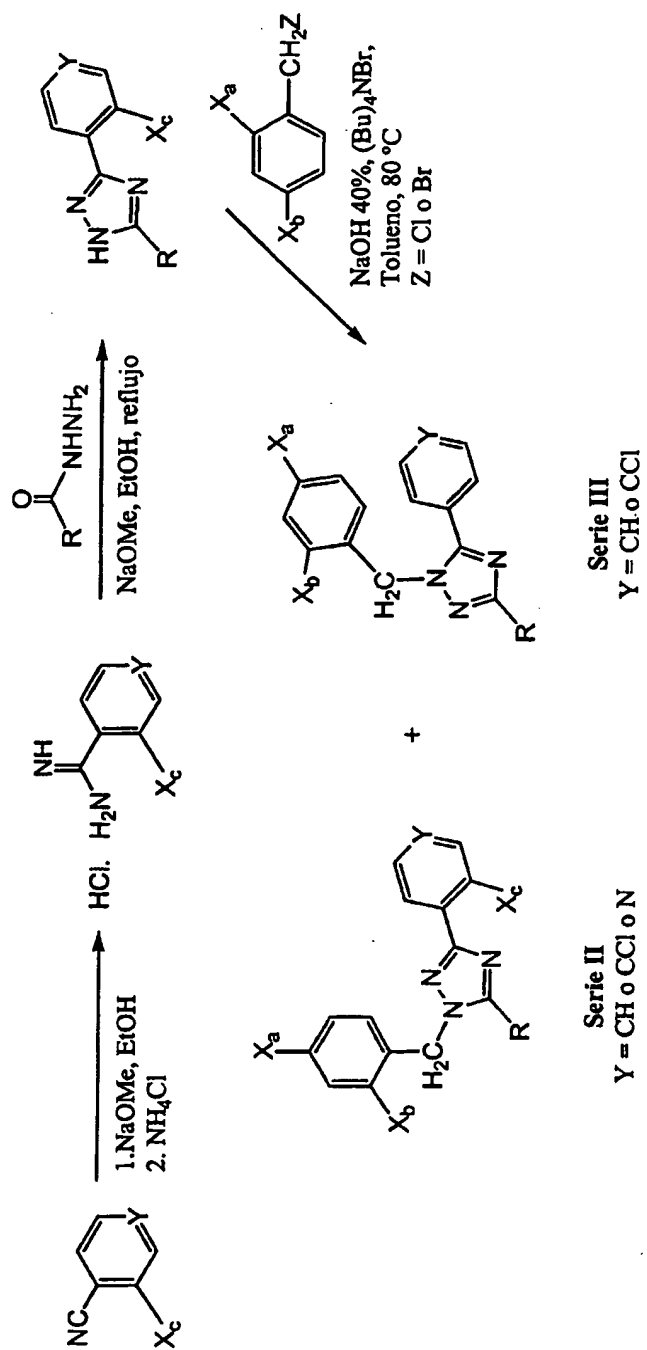


Figura 2

4/5

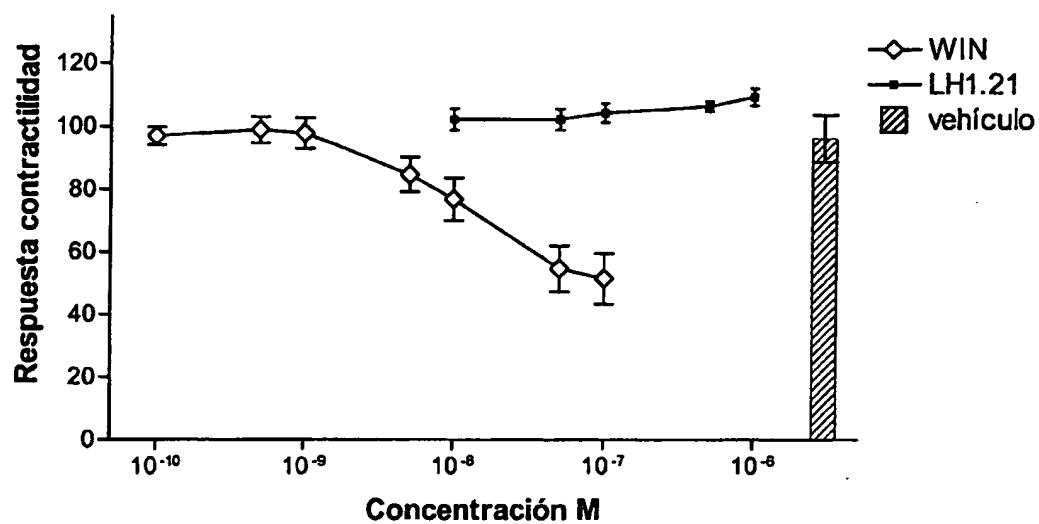


Figura 4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00126

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D 249/08, 401/06, A61K 31/4196

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CZOLLNER, L. et al.: Synthesis of new 1, 5-diphenyl-3-1-H-1,2,4 triazoles substituted with H-alkyl, or carboxyl groups at C-3. Arch. Pharm. 1990. Vol. 323, pages 225-227, page 225, compound VII.	1-3
X	JP 08245315 A (NIPPON SODA CO LTD): Abstract, 24.09.1996. En: Patent abstracts of Japan [CD-ROM]	1-2
X	HOQUE, A.K.M. et al. 1,3 dipolar cyclo additions induced by cation radicals. Formation of 1,2,4 triazoles from oxidative addition of 1,4 diphenylazomethane and aryl aldehyde phenylhydrazones to nitriles. Tetrahedron Letters. 1985 Vol. 26 n° 46 pages 5655-5658. compound 3, page 5655 y compounds 1,2, page 5656.	1,4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 JUNE 2003 (16.06.03)

Date of mailing of the international search report

01 JULY 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00126

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749395 A	31.12.1997	AP 1127 A	06.12.2002
		AT 226435 E	15.11.2002
		AU 32629/97 A	14.01.1998
		AU 718037 B	06.04.2000
		BG 103003 A	30.09.1999
		BR 7909973 A	10.08.1999
		CZ 9804272 A	17.03.1998
		CZ 291470 B	12.03.2003
		DE 59716602 C	28.11.2002
		DK 914118 T	24.02.2003
		EP 914118 A;B	12.05.1999
		JP 2000507601 T	20.06.2000
		KR 2000022222 A	25.04.2000
		NO 986024 A	21.12.1998
		NZ 333308 A	26.05.2000
		PL 330119 A	26.04.1999
		PT 914118 T	28.02.2002
		SI 914118 T	30.04.2003
		SK 1785/98 A	11.06.1999
		TR 9802693 T	21.05.1999
		US 6465504 BA	15.10.2002
US 3984558 A	05.10.1976	CH 599195 A	12.05.1978
		DE 2424404 A	12.12.1974
		FR 2230357 A,B	20.10.1974
		GB 14428626 A	17.03.1976
		JP 50025569 A	18.03.1975
		NL 7406067 A	25.11.1974
		SE 410458 B,C	15.10.1979
		US 3882134 A	06.05.1975
		US 3928361 A	23.12.1975
		US 4048183 A	13.09.1977
		US 4104393 A	01.08.1978

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00126

C (Continuación).

**DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 9749395 A (NOVARTIS AG) 31.12.1997, todo el documento.	1-11
A	US 3984558 A (BALDWIN et al.) 5.10.1976, todo el documento.	1-11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**